



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/64419 (43) Date de publication internationale: 16 décembre 1999 (16.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01330			(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, ES, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Date de dépôt international: 7 juin 1999 (07.06.99)			
(30) Données relatives à la priorité: 98/07274 10 juin 1998 (10.06.98)	FR		
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).			
(72) Inventeurs; et		Publiée	<i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay Malabry (FR). NEMECEK, Conception [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR).			<i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(74) Mandataire: NIEDERST, Claire; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).			
(54) Title: PYRROLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME			
(54) Titre: DERIVES DU PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
<p style="text-align: center;">(I)</p>			
(57) Abstract			
The invention concerns pyrrole derivatives of general formula (I) wherein: R ₁ is CONH ₂ , CN, carboxy, alkyloxycarbonyl, or acyl; R ₂ is a H atom, a halogen atom, a CN, alkyl, alkyloxy, alkenyl or trihalogenomethyl radical; R ₃ is a H atom or a halogen atom, or an alkyl or OH radical; Het is pyridyl, pyridyl N-oxide or thiazolyl; R ₄ is a H atom or a halogen atom, an alkylthio or alkyloxy radical; and R ₅ is a H atom, or a hydroxy or alkyloxy radical; provided that when R ₃ , R ₄ and R ₅ are H atoms and Het is a pyridin-2-yl radical, then R ₁ cannot be acetyl or methyloxycarbonyl and R ₂ is a H atom, or R ₁ cannot be propionyl and R ₂ methyl, the C ₁ -C ₄ alkyl and C ₂ -C ₄ alkenyl radicals being linear or branched, as the case may be in the form of stereoisomers or their mixtures and/or their salts when they exist. Said derivatives are particularly useful for treating and preventing diseases wherein are involved herpes family viruses and/or wherein are involved cytokines including TNF _α .			
(57) Abrégé			
Dérivés du pyrrole de formule générale (I) dans laquelle R ₁ est CONH ₂ , CN, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle, R ₂ est un atome d'H, d'halogène, un radical CN, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle, R ₃ est un atome d'H ou d'halogène, ou un radical alkyle ou OH, Het est pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyle, R ₄ est un atome d'H ou d'halogène, un radical alkylthio ou alkyloxy, et R ₅ est un atome d'H, ou un radical hydroxy ou alkyloxy, étant entendu que lorsque R ₃ , R ₄ et R ₅ sont des atomes d'H et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R ₁ ne peut pas être acétyle ou méthyloxycarbonyle et R ₂ un atome d'H, ou bien R ₁ ne peut pas être propionyle et R ₂ méthyle, les radicaux alkyle (1 à 4C) et alcényle (2 à 4C) étant droits ou ramifiés, le cas échéant sous des formes stéréoisomères ou leurs mélanges et/ou leurs sels lorsqu'ils existent. Ces dérivés sont particulièrement intéressants dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès et/ou dans lesquelles interviennent les cytokines dont le TNF _α .			

(57) Abstract

The invention concerns pyrrole derivatives of general formula (I) wherein: R₁ is CONH₂, CN, carboxy, alkyloxycarbonyl, or acyl; R₂ is a H atom, a halogen atom, a CN, alkyl, alkoxy, alkenyl or trihalogenomethyl radical; R₃ is a H atom or a halogen atom, or an alkyl or OH radical; Het is pyridyl, pyridyl N-oxide or thiazolyl; R₄ is a H atom or a halogen atom, an alkylthio or alkoxy radical; and R₅ is a H atom, or a hydroxy or alkoxy radical; provided that when R₃, R₄ and R₅ are H atoms and Het is a pyridin-2-yl radical, then R₁ cannot be acetyl or methyloxycarbonyl and R₂ is a H atom, or R₁ cannot be propionyl and R₂ methyl, the C₁-C₄ alkyl and C₂-C₄ alkenyl radicals being linear or branched, as the case may be in the form of stereoisomers or their mixtures and/or their salts when they exist. Said derivatives are particularly useful for treating and preventing diseases wherein are involved herpes family viruses and/or wherein are involved cytokines including TNF_a.

(57) Abrégé

Dérivés du pyrrole de formule générale (I) dans laquelle R₁ est CONH₂, CN, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle, R₂ est un atome d'H, d'halogène, un radical CN, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle, R₃ est un atome d'H ou d'halogène, ou un radical alkyle ou OH, Het est pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyde, R₄ est un atome d'H ou d'halogène, un radical alkylthio ou alkyloxy, et R₅ est un atome d'H, ou un radical hydroxy ou alkyloxy, étant entendu que lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'H et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ ne peut pas être acetyl ou méthyoxycarbonyle et R₂ un atome d'H, ou bien R₁ ne peut pas être propionyl et R₂ méthyl, les radicaux alkyle (1 à 4C) et alcényle (2 à 4C) étant droits ou ramifiés, le cas échéant sous des formes stéréoisomères ou leurs mélanges et/ou leurs sels lorsqu'ils existent. Ces dérivés sont particulièrement intéressants dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès et/ou dans lesquelles interviennent les cytokines dont le TNF_α.

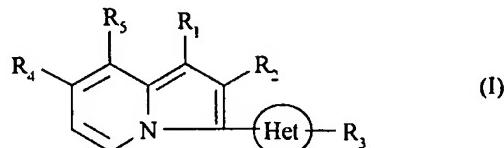
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DU PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés du pyrrole de formule générale :



5

utiles dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès, et/ou dans lesquelles interviennent les cytokynes dont le TNF_α (Tumour Necrosis Factor alpha).

Les virus de la famille des herpès sont à l'origine de nombreuses affections dont certaines peuvent être très graves. Elle comprend notamment les virus herpès du groupe α, β, et γ dont les virus Herpès simplex 1 et 2, le varicella-zoster, le cytomégalovirus (CMV), les virus herpétiques du type 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7), le virus d'Epstein-Barr et le virus herpétique de type 8 (HHV-8). Les formes cliniques dues à une infection par l'Herpès simplex peuvent varier de formes bénignes comme l'herpès labial aux formes plus sérieuses comme l'herpès génital. L'Herpès simplex peut même être responsable d'encéphalites mettant la vie du patient en danger. Le varicella-zoster est le virus responsable de la varicelle et du zona, il peut également être à l'origine d'affections plus graves parmi lesquelles des encéphalites. Les infections à cytomégalovirus sont en général asymptomatiques chez les sujets sains, mais peuvent être la cause de morbidité [rétnites (pouvant conduire à la cécité), pneumopathies...] et de mortalité chez des sujets immunodéprimés (malades atteints du SIDA ou de toute autre immunodéficience, par exemple après transplantation d'organes ou après chimiothérapie anticancéreuse). Le cytomégalovirus est également responsable de manifestations cliniques sévères pour le foetus ou le nouveau-né dans le cas d'une primo-infection pendant la grossesse ou lors de la transfusion de sang séropositif à un nouveau-né séronégatif. Les herpès virus HHV-6 et -7 sont responsables de roséoles

et peuvent être réactivés chez les malades immunodéprimés. Le virus HHV-8 est impliqué dans le sarcome de Kaposi.

Les traitements existants jusqu'à présent sont susceptibles d'entraîner de sérieux effets secondaires. De plus pour certains de ces virus, les traitements ne sont la plupart du temps utilisables que par voie intraveineuse.

Les cytokines (dont le TNF α) sont susceptibles d'activer différents virus et/ou rétrovirus, par exemple le cytomégalovirus ou le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), et sont également capables d'activer des gènes cellulaires, notamment ceux impliqués dans les processus inflammatoires comme les gènes des chémokines, des cytokines, et des molécules d'adhésion.

Dans les demandes européennes EP 118 321, EP 147 317 et EP 124 384, et dans la demande française 2 539 417 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant une activité antithrombotique ou servant d'intermédiaires pour la préparation de dérivés antithrombotiques. Dans la demande française 2 735 476 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant un activité inhibitrice des effets du TNF α .

Dans la formule générale (I) :

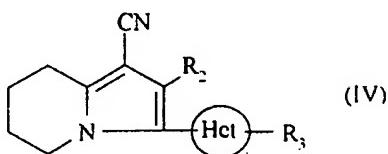
- R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- R₅ est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy,

étant entendu que lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ ne peut pas être acétyl ou méthoxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ ne peut pas être propionyl et R₂ méthyl,

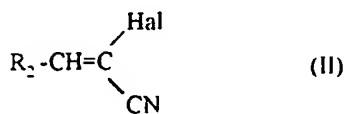
les radicaux alkyles étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone.

Selon l'invention les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

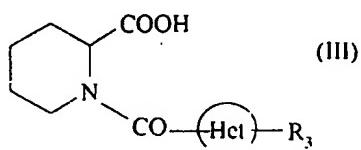
- 5 Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (I) s'effectue par préparation d'un intermédiaire nitrile de formule générale :



dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, et R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyloxy, par action d'un dérivé acrylique de formule générale :



dans laquelle R₂ est défini comme précédemment, et Hal est un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore) sur un acide de formule générale :



- 15 dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, suivie des étapes de mise en place le cas échéant du radical R₂, d'aromatisation, et de mise en place des radicaux R₄ et/ou R₅, et/ou le cas échéant de la transformation du nitrile en amide, en acide, en ester, ou en radical acyle , ou bien le cas échéant de la transformation du radical ester

en acide ou en radical acyle, par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

A titre d'exemple, les méthodes connues peuvent être notamment des méthodes décrites dans les demandes de brevets citées ci-avant, ou les méthodes décrites dans les 5 exemples qui suivent, ou analogues à ces méthodes.

La réaction du produit de formule générale (II) avec l'acide de formule générale (III) s'effectue généralement au moyen du sel de l'acide (sel de sodium par exemple), dans l'anhydride acétique à une température comprise entre 80 et 130°C.

Lorsque l'on veut obtenir le dérivé pour lequel R₂ représente cyano, le produit obtenu 10 est soumis au traitement par le chlorure de sulfonylé isocyanate à une température comprise entre 0 et 85°C dans un solvant organique tel que l'acétonitrile.

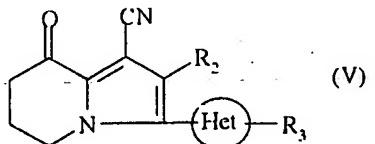
Lorsqu'on veut obtenir le dérivé pour lequel R₂ représente trihalogénométhyle ou alcényle, le dérivé de formule générale (IV) obtenu est préalablement traité selon la méthode décrite dans la demande française 2 735 476, ou par toute méthode analogue 15 à celle-ci.

Lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel R₂ est un atome d'halogène, le produit de formule générale (IV) est soumis en premier lieu à un traitement par le N-halogénosuccinimide, suivie d'une réduction du produit obtenu, par exemple par hydrogénéation catalytique en milieu acide, en présence de palladium sur charbon. 20 On opère avantageusement avec 1, 3 ou 5 équivalents de N-halogénosuccinimide (selon les substituants R₄ et R₅ qu'on souhaite par la suite), dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Notamment lorsque l'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle 25 R₄ et R₅ sont simultanément hydrogène, on met en place le cas échéant le substituant R₂ à partir de l'intermédiaire de formule générale (IV) selon les méthodes décrites

ci-dessus ou par toute autre méthode analogue, puis on effectue l'aromatisation par un traitement à l'oxyde de Sélénium SeO_2 , au DDQ, ou au chloranil par exemple. On opère avantageusement par action de l'oxyde de sélénium dans un solvant, par exemple le dioxane ou le xylène, à la température de reflux du mélange.

- 5 Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, et R_5 est défini comme précédemment à l'exception de représenter un atome d'hydrogène, et R_2 est halogène, on effectue l'halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie de la réduction du produit obtenu, par exemple par hydrogénéation catalytique en milieu acide, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir un dérivé de formule générale (V) :
- 10



- 15 dans laquelle Het et R_3 sont définis comme précédemment, et R_2 est un atome d'halogène. On effectue ensuite la bromation du dérivé de formule générale (V), puis une déhydrohalogénéation pour obtenir un dérivé pour lequel R_5 est un radical hydroxy, éventuellement suivie de la transformation du dérivé hydroxy en alkyloxy.

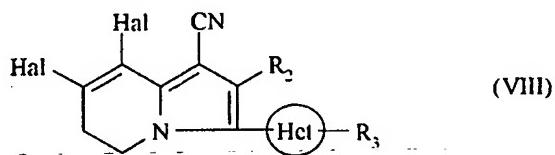
- 20 L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

La bromation est avantageusement effectuée par addition de brome à une température comprise entre 15°C et 30°C.

La déhydrohalogénéation peut être effectuée par un bromure alcalin, par exemple le bromure de lithium, dans le diméthylformamide à température de reflux du mélange.

La transformation du groupement hydroxy en alkyloxy est avantageusement effectuée par action d'un composé halogénoalkyle en présence d'un hydrure alcalin, par exemple l'hydrure de sodium. De préférence, l'atome d'halogène est choisi parmi l'iode, le brome, ou le chlore.

- 5 Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle R₄ est différent de l'hydrogène, R₅ est un atome d'hydrogène, et R₂ est un atome d'halogène, on effectue une halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie de la réduction du produit obtenu par exemple par hydrogénéation catalytique en milieu acide, en présence de palladium, pour obtenir
10 un dérivé de formule générale (VIII) :



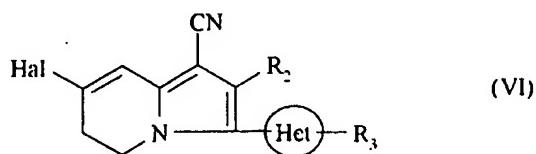
pour laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, et R₂ et Hal sont des atomes d'halogène, puis on effectue le cas échéant un traitement par un alcoolate ou un thiolate, et enfin l'aromatisation.

- 15 L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acetonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

- Le traitement par un alcoolate ou par un thiolate (par exemple le méthylate de sodium
20 ou le thiométhylate de sodium) s'effectue dans le toluène à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'aromatisation est avantageusement obtenue par addition d'une base au mélange réactionnel, par exemple de l'hydroxyde de potassium.

Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle R₄ est différent de l'hydrogène, R₅ est un atome d'hydrogène, et R₂ est différent d'un atome d'halogène, on met en place au préalable le substituant R₂ selon les méthodes décrites ci-dessus ou par toute méthode analogue, puis on effectue l'halogénéation du dérivé obtenu par un N-halogénosuccinimide, pour obtenir un intermédiaire de formule générale (VI) :



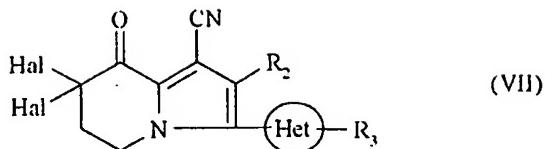
pour lequel Het, R₃ et Hal sont définis comme précédemment, et R₂ est différent de halogène, puis le cas échéant on traite par un thiolate ou un alcoolate, et enfin on effectue l'aromatisation.

L'halogénéation s'effectue par 2 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Le traitement par un alcoolate ou par un thiolate (par exemple le méthylate de sodium ou le thiométhylate de sodium) s'effectue dans le toluène à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'aromatisation est avantageusement obtenue par addition d'une base au mélange réactionnel, par exemple de l'hydroxyde de potassium.

Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle R₄ et R₅ sont différents de l'hydrogène, on effectue une halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide pour obtenir le dérivé de formule générale :



pour lequel Het et R₃ sont définis comme précédemment, et R₂ et Hal sont des atomes d'halogène, suivie d'un traitement en milieu basique.

L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère 5 avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Dans le cas où l'on souhaite que le substituant R₂ ne soit pas un atome d'halogène, on effectue préalablement la mise en place du substituant R₂ selon les méthodes décrites 10 précédemment, suivie de l'halogénéation de l'intermédiaire obtenue par un N-halogénosuccinimide. L'halogénéation s'effectue dans ce cas avec 4 équivalents de N-halogénosuccinimide, de préférence dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

15 Le traitement en milieu basique est analogue aux méthodes décrites dans la littérature : Synth.Comm., 1995, 25, 2337, ou bien JACS, 1957, 79, 1205. Notamment, on opère en présence d'un alcoolate (par exemple le tert-butanolate de potassium ou le méthoxylate de sodium) à la température de reflux du mélange.

20 L'hydrolyse du nitrile en position -1 en amide s'effectue selon les méthodes connues, notamment par chauffage en milieu alcalin dans un solvant organique comme par exemple le tert-butanol à une température comprise entre 30°C et 85°C, ou en milieu acide concentré à une température comprise entre 20°C et 100°C.

L'hydrolyse de l'ester ou du nitrile en acide s'effectue selon les méthodes connues, notamment en milieu basique dans un alcool à haut point d'ébullition par exemple en

présence de potasse dans l'éthylèneglycol, à une température comprise entre 100°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation de la fonction acide en un radical alkyloxycarbonyle s'effectue par les méthodes habituelles d'estérisation qui n'altèrent pas le reste de la molécule, 5 notamment par application ou par adaptation des méthodes décrites dans Tetrahedron, 33, 683 (1977), Tetrahedron Letters, 4475 (1978) ou Bull. Soc. Chim. Japan, 40, 2380 (1967).

La transformation en radical acyle s'effectue à partir du dérivé pour lequel R₁ est carboxy, en préparant l'halogénure d'acide puis par action d'un dérivé malonique (par exemple le malonate de méthyle), suivie de la décarboxylation du dérivé obtenu. On opère dans les conditions décrites ou par analogie avec les conditions décrites dans Tetrahedron, 14, 321 (1961) ; Org. Synth., 3, 169 ; J. Org. Chem., 50, 2622 (1987) ; Synthesis, 284 (1982).

L'oxydation du radical pyridyle en pyridyle-N-oxyde s'effectue par toute méthode 15 d'oxydation qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on opère au moyen d'un peracide comme l'acide m.chloroperbenzoïque, en milieu alcoolique (éthanol par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C.

Lorsqu'on traite le dérivé de formule (IV) par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide puis qu'on effectue une hydrogénéation catalytique, on obtient un mélange des produits 20 de formules (V) et (VIII), qui sont ensuite séparés par les méthodes connues, notamment par chromatographie.

Il est entendu que la présente invention concerne également les stéréoisomères des produits de formule générale (I) lorsqu'ils existent, ainsi que leurs mélanges.

Les produits selon l'invention qui portent un radical amino ou alkylamino peuvent être 25 transformés en sels d'addition avec les acides par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, 5 p.toluènesulfonates, iséthionates,...), ou avec des dérivés de substitution de ces composés.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par les dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est 10 acétyle ou méthyoxy carbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, où bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle.

L'action des dérivés de formule générale (I) sur les virus de la famille des herpès a été mise en évidence dans les techniques décrites par NEYTS et coll., *Virology*, 179, 41-50 (1990) ; Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 10, 1026-1033 (1991) ; 15 ou dans la technique décrite par Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 11, 143-151 (1992), Reymen et al., *Antiviral Res.*, 28, 343-357 (1995).

La technique employée consiste dans la mesure de l'effet cytopathogène du virus et de sa protection par utilisation des produits de formule générale (I). L'activité antivirale est appréciée par la mesure de la CI₅₀ (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de 20 l'effet cytopathogène induit par le virus).

L'activité des produits selon l'invention sur cytomégalovirus a été étudiée sur les souches Davis et AD-169. Sur la souche Davis, les produits selon l'invention se sont montrés actifs à des CI₅₀ comprises entre 0,005 µg/ml et 15 µg/ml, et sur la souche AD-169, les produits selon l'invention se sont montrés actifs à des CI₅₀ comprises 25 entre 0,01 et 15 µg/ml.

Par ailleurs, aucun produit ne manifeste d'effet cytotoxique à la dose de 15 µg/ml.

L'activité inhibitrice vis-à-vis du TNF α des dérivés selon l'invention a été mise en évidence de la manière suivante :

Les effets des dérivés selon l'invention sur la réactivation du virus VIH par le TNF α (10 Unités/ml) ou le Phorbol Myristate Acétate (PMA à 10-7 M) ont été étudiés dans 5 des cellules U1 issues de la lignée promonocytaire U937 [Folks et al., Science, 238, 800 (1987)].

Etude expérimentale de l'activité inhibitrice vis-à-vis du TNF α :

Le produit à étudier est mis en solution dans le diméthylformamide (DMF) ou dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Les solutions mères sont conservées à une température 10 de 4°C, et diluées dans du milieu de culture le jour de l'expérience de façon à ce que la concentration en solvant soit constante (0,1 %).

Les cellules U1 sont prétraitées 5 heures avant la stimulation par des concentrations de produits allant de 0,001 μ M à 10 μ M. Trois jours après l'induction, le surnageant viral est collecté et l'activité transcriptase inverse reflétant la production virale est évaluée 15 (test SPA).

La mesure de l'activité de la reverse transcriptase est faite par les techniques connues, en double exemplaire [Strebel et al., Nature, 328, 728 (1987)].

Certains contrôles ne reçoivent pas l'activateur. D'autres contrôles ne reçoivent pas le produit à étudier. D'autres ne reçoivent ni le produit, ni l'activateur.

20 Résultats :

La diminution de la production virale par les dérivés selon l'invention est significative et dose-dépendante dans le cas de cellules U1 traitées par le TNF α ou par le PMA. Le jour 3, on observe une diminution d'au moins 50 % de la production de la reverse transcriptase pour les cellules U1 traitées par 10 Unités/ml de TNF α et additionnées 25 d'une concentration de 10 μ M des produits.

Par ailleurs, aucune cytotoxicité des produits testés n'est observée sur la viabilité des cellules à la concentration de 1 μ M.

Dans cette méthode, les composés selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,01 μ M et 10 μ M.

Les compositions pharmaceutiques contenant des dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, sont particulièrement intéressantes du fait qu'elles trouvent des applications dans de nombreuses maladies d'origine virale, notamment les rétinites, les pneumopathies, les encéphalites, les infections digestives et les encéphalites à CMV, le sarcome de Kaposi, l'herpès labial, l'herpès génital, l'encéphalite herpétique, la varicelle, la roséole, les zonas, les hépatites (à cytomégalovirus), les infections ophtalmiques ou dans la prophylaxie de l'infection ou de la réactivation virale. Elles peuvent également être très intéressantes dans le traitement et la prévention de maladies cardio-vasculaires, particulièrement dans la resténose pouvant suivre une angioplastie.

De même, les compositions pharmaceutiques contenant des dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, sont également particulièrement intéressantes du fait qu'elles trouvent des applications dans toutes les pathologies impliquant les cytokines dont le TNF_α. A titre d'exemple, on peut citer : les maladies ostéo-articulaires d'origine inflammatoires, l'asthme, le diabète, la cachexie (secondaire à une infection ou à une tumeur), les maladies du système digestif telles que la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique, les désordres du système nerveux central et/ou périphérique, les maladies immunologiques dont la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet d'allogreffe, les lésions dues à une perfusion et/ou une ischémie, et les maladies virales ou infectieuses dont les pathologies liées au VIH et à la tuberculose.

Elles sont également intéressantes pour leurs applications dans les pathologies liées à l'IL-8 réactivé par le TNF_α, telles que le psoriasis les maladies inflammatoires du tube digestif, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, les lésions induites par une

perfusion, la thrombose, les glomérulonéphrites, et les pathologies ostéo-articulaires inflammatoires.

Elles sont aussi utilisables dans les pathologies faisant intervenir les molécules d'adhésion, par exemple les maladies du système cardiovasculaire (notamment 5 l'arthérosclérose ou la thrombose), les lésions liées à l'ischémie-reperfusion, les désordres neurologiques, les pathologies inflammatoires digestives, pulmonaires, ou articulaires, les maladies immunologiques dont le rejet de greffe.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent l'invention.

Exemple 1

10 Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A 0,5 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 50 cm³ de xylène on ajoute 1,5 g d'oxyde de sélénium. Le mélange réactionnel est porté au reflux du xylène pendant 24 heures, puis est filtré sur célite et 15 évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le produit obtenu est repris par 50 cm³ d'eau et extrait par 3 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 fois 50 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,78 g d'un solide orange qui 20 est recristallisé dans 20 cm³ d'isopropanol. On obtient 0,165 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide beige fondant à 184°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 7,41 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile dans 750 cm³ d'éthanol et 120 cm³ d'acide acétique on ajoute 2,23 cm³ 25 d'acide chlorhydrique (1 N). On obtient une solution limpide jaune. Après avoir purgé à l'argon, on ajoute 2,62 g de palladium sur charbon à 10 % puis on fait passer un courant d'hydrogène pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite et le

gâteau est lavé par 200 cm³ d'un mélange éthanol/acide acétique (2/1). Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 200 cm³ d'eau et le pH est amené à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et le précipité est lavé 5 par 2 fois 20 cm³ d'eau. On obtient 5,6 g d'un solide blanc qui est chromatographié sur une colonne de 5,7 cm de diamètre contenant 800 g de silice (0,02-0,045). On élue avec du dichlorométhane, sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,13 g de 10 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc-jaune fondant à 151°C.

Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante:

A 10 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 15 1000 cm³ d'acétonitrile on ajoute 18,55 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange est porté au reflux de l'acétonitrile pendant 1 heure. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 200 cm³ d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et on lave par 2 fois 30 cm³ 20 d'eau. On obtient 13 g d'un solide jaune qui est chromatographié sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1500 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (98/2), sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous une pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 7,41 g 25 de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 216°C.

Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Exemple 2

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Un mélange de 1,69 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 1,3 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ de tert-butanol est chauffé au reflux du tert-butanol pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide brun obtenu est repris par 100 cm³ d'eau puis filtré et lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau. On obtient 1,6 g d'un solide orange qui est recristallisé dans 130 cm³ d'isopropanol. On obtient ainsi 0,869 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 234°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 1.

Exemple 3

15 Le 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Un mélange de 0,95 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 0,86 g d'hydroxyde de potassium dans 20 cm³ de tert-butanol est chauffé au reflux du tert-butanol pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide orange obtenu est repris par 100 cm³ d'eau puis filtré et lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau. On obtient 0,9 g d'un solide orange qui est recristallisé dans 23 cm³ d'acetonitrile. On obtient ainsi 0,36 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 160°C.

Le 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

25 Une suspension de 1,42 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 50 cm³ de xylène est chauffé à 80°C, puis on ajoute 4,93 g d'oxyde de sélénium. On obtient une solution limpide. Le mélange réactionnel est porté au reflux du xylène pendant 4 heures, puis est filtré sur Célite, et évaporé à

sec sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 60°C. Le solide orange-brun obtenu est repris par 50 cm³ puis lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau. On obtient ainsi 0,95 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide brun orangé ($R_f = 0,73$; éluant : 90/10 dichlorométhane/méthanol).

- 5 Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Exemple 4

Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

- 10 Une solution brune de 0,477 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile dans 29 cm³ d'acide sulfurique à 60% est porté au reflux du solvant pendant 2 heures et 30 minutes. Le mélange réactionnel est additionné à 60 g de glace, on traite au noir 3S, on filtre sur verre fritté colmaté au noir 3S, puis on lave par 2 fois 3 cm³ d'eau. On amène le pH du filtrat à 8-9 par addition d'ammoniaque (28%). On obtient ainsi une suspension jaune à laquelle on ajoute 60 cm³ d'eau. On filtre et on lave par 2 fois 5 cm³ d'eau. On obtient une poudre crème qui est recristallisée dans 16 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 0,19 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre crème fondant à 228°C.
- 15

- Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

20 1,5 g de sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 30 cm³ d'un mélange d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (0,8 M) est chauffé au reflux du solvant pendant 3 heures. On obtient une suspension brune à laquelle on ajoute 75 cm³ d'eau. On filtre et le gâteau est lavé par 2 fois 15 cm³ d'eau. On obtient une poudre beige qui est recristallisée dans 40 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 0,185 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'une poudre beige fondant à 248°C.

25

Le sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 21,4 g d'un mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire dans 2100 cm³ d'éthanol et 640 cm³ d'acide acétique, on ajoute 5,3 cm³ d'acide chlorhydrique (10 N). On obtient une solution brune. On ajoute 6,3 g de palladium sur charbon à 10 %. Après avoir purgé à l'argon, on fait passer un courant d'hydrogène pendant 1 heure et 20 minutes. Le mélange réactionnel est filtré sur céelite, et le gâteau est lavé par 2 fois 100 cm³ d'un mélange éthanol/acide acétique (2/1). Le filtrat brun obtenu est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient une cire brune qui est chromatographiée sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 250 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10), en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 3,5 g de sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'une poudre beige fondant à 240°C.

Le mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire est préparé selon la méthode suivante :

A 19 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 1540 cm³ d'acetonitrile on ajoute 56,9 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange est porté au reflux de l'acetonitrile pendant 4 heures et 30 minutes. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le solide orangé obtenu est repris par 150 cm³ d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre (33 g). On filtre et on lave par 2 fois 25 cm³ d'eau. On obtient 26,66 g d'une poudre brique. On reprend cette poudre par 100 cm³ d'eau, on filtre, et on lave par 2 fois 25 cm³ d'eau. On obtient

ainsi 21,4 g d'un mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire sous forme d'une poudre brune fondant à 180°C.

- 5 Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Exemple 5

Le sel de méthanesulfonate du 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle est préparé selon la méthode suivante :

- 10 0,16 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle en solution dans 1 cm³ d'éthanol est refroidit à 0°C, et on ajoute 0,3 cm³ d'une solution d'acide méthanesulfonique dans l'éthanol (4,1 N), puis 1 cm³ d'éthanol. La température du mélange réactionnel est maintenue à 0°C pendant 3 heures. On filtre et on obtient ainsi 0,0395 g de sel de méthanesulfonate du 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 111°C.
- 15

Le 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle est préparé selon la méthode suivante :

- A 1 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate de méthyle en solution dans 100 cm³ de xylène, on ajoute 2,87 g d'oxyde de sélénum. Le mélange réactionnel est porté à 100°C pendant 27 heures, puis il est filtré sur Célite, et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le produit obtenu est repris par 100 cm³ d'eau, et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, puis on extrait par 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 fois 100 cm³ d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,34 g d'une laque orange qui est chromatographiée sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 90 g de silice (0,02-0,045). On élue avec du dichlorométhane en recueillant des fractions de 100
- 20
- 25

cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,1 g d'une huile jaune que l'on reprend par 5 cm³ d'oxyde diisopropyl. On obtient ainsi 0,1 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide blanc (Rf = 5 0,47, éluant : 80/20 dichlorométhane/acétate d'éthyle).

Le 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate méthyle est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension crème de 11 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate de sodium dans 80 cm³ de 1,2-dichloroéthane on ajoute 6,9 cm³ de triéthylamine on obtient une 10 suspension crème maintenue sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

A une solution limpide de 9 g de paratoluène sulfochlorure dans 80 cm³ de 1,2-dichloroéthane on ajoute 20,4 cm³ de méthyl-2-bromo-2-butenoate de méthyle en solution dans 90 cm³ de 1,2-dichloroéthane. On obtient une solution jaune limpide.

Cette solution est additionnée goutte à goutte sur la suspension crème obtenue 15 ci-dessus. Le mélange réactionnel est refroidit à 0°C, puis on ajoute 36 cm³ de triéthylamine, et on laisse revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à température ambiante pendant 12 heures, puis on chauffe à 20 55°C pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 250 cm³ d'eau et séché sur sulfate de magnésium. On évapore à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 31,06 g d'une huile noire qui est chromatographiée sur une colonne de 7,5 cm de diamètre contenant 1950 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20), sous une pression de 150 kPa en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une 25 température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,08 g de 2-méthyl-3-pyridine-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide brun fondant à 68°C (colle).

Le sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique est préparé selon la méthode suivante :

A une solution de 44,48 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans 420 cm³ d'acétonitrile et 42 cm³ de méthanol, on ajoute 18,6 cm³ d'hydroxyde de sodium (10 N). Le mélange réactionnel est filtré, et on lave le gâteau par 2 fois 50 cm³ de diéthyle éther. On obtient ainsi 35 g de sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Le N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle est préparé comme décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Exemple 6

10 Le 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :
Un mélange de 2 g de 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide et de 2,36 g de bromure de lithium dans 20 cm³ de diméthylformamide est chauffé à 130°C pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile orange obtenue est reprise par 100 cm³ d'eau et on amène le pH à 9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait par 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient une émulsion qu'on filtre. Le gâteau brun est repris par 6 fois 100 cm³ d'un mélange de dichlorométhane/méthanol (50/50). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le produit obtenu est dissous dans 200 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (50/50), puis fixé sur 7 g de silice (0,02-0,04), et chromatographié sur une colonne de 5 cm de diamètre contenant 600 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95/5) en recueillant des fractions de 80 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,51 g d'un solide cristallisé crème qui est recristallisé dans 120 cm³ de butanol-1. On obtient ainsi 0,377 g de 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre blanche fondant à une température supérieure à 260°C.

Le 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Sur un mélange de 10 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6,7-trihydro-indolizine-1-carboxamide dans 800 cm³ d'acide acétique, on additionne en 2 heures 1,77 cm³ de brome en solution dans 160 cm³ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 82 heures. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 55°C. Le résidu brun obtenu est repris par 250 cm³ d'eau et on amène le pH à 1 par addition de 25 cm³ d'acide chlorhydrique (4 N). On filtre, et on amène le pH du filtrat à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. On obtient ainsi 11,2 g de 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre ocre fondant à 259°C (décomposition).

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

15 12,1 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile dans 82 cm³ d'acide sulfurique à 60 % est chauffé à 97°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur 450 g d'un mélange glace/eau et on amène le pH à 9-10 par addition d'ammoniaque (28 %). Le précipité est filtré puis repris par 700 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 10 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un produit cristallisé ocre fondant à 245°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

25 Sur un mélange de 16 g de 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile, de 1500 cm³ d'éthanol, de 500 cm³ d'acide acétique, et de 4 cm³ d'acide chlorhydrique (12 N), on ajoute 4,99 g de palladium sur charbon (10 %) en suspension dans 100 cm³ d'éthanol. On fait passer un courant d'hydrogène pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite puis évaporé à sec sous pression

réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide marron clair obtenu est repris par 150 cm³ d'eau et le pH est amené à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, puis filtré et lavé par 2 fois 20 cm³ d'eau. On obtient ainsi 12,1 g de 2-chloro-3-pirydin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile sous forme 5 d'une poudre beige foncé fondant à 264°C.

Le 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 4.

Exemple 7

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé comme 10 décrit à l'exemple 2 mais à partir de 0,8 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile et de 1,6 g d'hydroxyde de potassium dans 60 cm³ de tert-butanol. On obtient ainsi 0,07 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à plus de 260°C ($R_f=0,53$; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant dichlorométhane/méthanol 15 95/5).

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 1 mais à partir de 1,46 g de 2-chloro-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 65 cm³ de xylène on ajoute 3,36 g d'oxyde de sélénium. On obtient ainsi 1,15 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide marron fondant à 196°C. 20

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A 3,32 g de 3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 170 cm³ d'acetonitrile on ajoute 1,7 g de N-chlorosuccinimide. Le 25 mélange est porté au reflux de l'acetonitrile pendant 5 heures. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 50 cm³ d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et on lave par 2 fois

- 10 cm³ d'eau. On obtient 3,6 g d'un solide jaune qui est chromatographié sur une colonne de 3,5 cm de diamètre contenant 100 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5), sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous une pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,8 g d'un solide blanc qui est lavé par 5 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 5 1,46 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc fondant à 162°C.
- Le 3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé 10 comme décrit à l'exemple 5 mais à partir de 15,89 g de N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate de sodium, de 9,93 g de paratoluène et 4,56g de chloroacrylonitrile. On obtient ainsi 9,51 g de 3-(5-bromopyridine-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide beige fondant à 148°C.

15 Le sel de sodium de l'acide N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique est préparé comme décrit à l'exemple 5 mais à partir de 23,15 g de N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle et 20,3 cm³ d'hydroxyde de sodium à 10 N. On obtient ainsi 15,89 g de sel de sodium de l'acide N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

20 Le N-(5-bromo-nicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 17,3 g de pipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans 700 cm³ de dichlorométhane on ajoute 24,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 7,7 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole puis on ajoute 20,2 g 25 d'acide 5-bromonicotinique. On additionne 21,2 cm³ de triéthylamine. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante toute une nuit. Le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est filtrée sur une colonne de 7 cm de diamètre contenant 343 g de silice (0,04-0,02). On élue

par de l'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 120 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 823,15 g de N-(2-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile jaune ($R_f=0,61$; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant acétate d'éthyle).

Exemple 8

Le 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la même méthode que celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 2,7 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile et de 2,29 g d'hydroxyde de potassium dans 200 cm³ de tert-butanol. On obtient ainsi 1,4 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 180°C.

Le 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la même méthode que celle décrite à l'exemple 3, mais à partir de 7,9 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 350 cm³ de xylène et 25,86 g d'oxyde de sélénium. On obtient ainsi 2,9 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide orange fondant à 140°C.

Le 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension crème de 23,4 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate de sodium dans 100 cm³ de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 16,4 cm³ de triéthylamine on obtient une suspension blanche maintenue sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

A une solution de 20 g de paratoluène sulfochlorure dans 120 cm³ de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 9,6 cm³ de chloro-2-méthylacrylonitrile. On obtient une solution orange. Cette solution est additionnée goutte à goutte sur la suspension crème obtenue ci-dessus. Puis on ajoute 16,4 cm³ de triéthylamine, et on porte la température au reflux pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à température ambiante pendant 12 heures, puis on lave le mélange par 3 fois 500 cm³

d'eau. La phase aqueuse est extraite par 500 cm³ de 1,2-dichloroéthane puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On évapore à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 21 g d'une huile noire qui est chromatographiée sur une colonne de 9 cm de diamètre contenant 550 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50), sous une pression de 150 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 10,41 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide orange fondant à 10 117°C.

Le sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique est préparé comme décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Le 2-chlorocrotonitrile est préparé selon J.C POMMELET, C.NYNS, F.F LAHOUSSE, R.MERENYL et H.G VIEHE, Angew. Chem. Int. Ed. 21, 585 (1981).

15 Exemple 9

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2 mais à partir de 1,1 g de 2-cyano-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 0,89 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ de tert-butanol d'isopropanol. On obtient ainsi 0,042 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide beige fondant à 258 °C.

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit dans l'exemple 1 mais à partir de 3,5 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide crème fondant à 258 °C.

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit dans la demande de brevet WO 98/25612.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prophylaxie des affections dans lesquelles interviennent un/des

virus de la famille des herpès et/ou dans lesquelles intervient les cytokines dont le TNF_α, contenant un dérivé du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, éventuellement sous forme de sel, à l'état pur, ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont capables de réduire la progression vers la maladie ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés.

Elles sont également susceptibles d'empêcher ou de ralentir, chez des sujets immunodéprimés, l'évolution des sujets infectés par un virus de la famille des herpès vers un stade aggravé de la maladie.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont également capables d'inhiber la réPLICATION DES RÉTROVIRUS ET DONC DE RÉDUIRE LA PROGRESSION VERS LA MALADIE OU DE DIMINUER SA GRAVITÉ CHEZ LES SUJETS INFECTÉS. En particulier, dans le cas des infections par le VIH, en inhibant la réPLICATION DE CE VIRUS, elles sont capables de réduire la progression vers le SIDA ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être utilisées à titre préventif ou curatif. Par "préventif", on entend le fait de prévenir l'évolution chez des sujets présentant une immunodéficience et/ou infectés par rétrovirus.

Bien entendu, dans le cas de traitement chez des immunodéprimés, la constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif de ces sujets.

Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique ou rectale.

Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par

exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la 5 composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour l'administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le 10 produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que des diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

15 Comme compositions liquides pour l'administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des elixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

20 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades ou des lotions.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

25 D'une manière générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et des facteurs propres au produit et au sujet à traiter. Généralement chez l'adulte les doses sont comprises entre 25 et 2000 mg par jour.

Il a de plus été montré que les dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyoxy carbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, agissent en synergie lorsqu'ils sont associés à d'autres agents anti-viraux actifs sur les virus de la famille des herpès ou lorsqu'ils sont associés à certains agents anti-HIV. La présente invention concerne également les associations constituées d'un dérivé du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyoxy carbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, et d'un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès ou bien connu pour son activité anti-rétrovirus, éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les agents connus pour leur activité sur les virus de la famille des herpès qui peuvent être associés sont choisis parmi des agents compatibles et chimiquement inertes vis à vis du dérivé du pyrrole selon l'invention. A titre non limitatif, ces agents sont choisis par exemple parmi le cidofovir, le ganciclovir, le foscarnet, le GS930, le 1263W94

Les agents anti-HIV pouvant être associés sont choisis parmi des agents compatibles et chimiquement inertes vis-à-vis des dérivés selon l'invention. A titre non-limitatif, ces agents sont choisis parmi des inhibiteurs de la reverse transcriptase [zidovudine (AZT), didanosine (DDI), didéoxycytidine (DDC), lamivudine (3TC), TIBO, néviparine, PMEA...], parmi les inhibiteurs de la protéase [par exemple le saquinovir, le ABT-538, le MK-639...], ou parmi des inhibiteurs des protéines tat et rev.

Les compositions pharmaceutiques comprenant de telles associations entrent également dans le cadre de la présente invention.

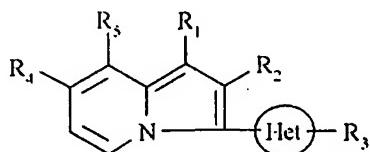
L'exemple suivant donné à titre non limitatif illustre une composition selon l'invention.

Exemple

-	2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide	25 mg
-	Stéarate de magnésium : 1 %.....	2 mg
-	ACDISOL : 1 %.....	2 mg
5	- Silice colloïdale : 0,5 %.....	1 mg
	- Lactose	170 mg

REVENDICATIONS

1. Dérivés du pyrrole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



pour laquelle :

- 5 - R_1 est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R_3 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- 10 - R_4 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- R_5 est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy,

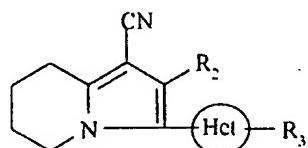
étant entendu que lorsque R_3 , R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R_1 ne peut pas être acétyle ou méthyoxy carbonyle et R_2 un atome d'hydrogène, ou bien R_1 ne peut pas être propionyle et R_2 méthyle,

- 15 les radicaux alkyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone, le cas échéant sous leurs formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent.

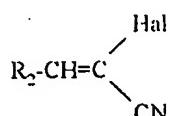
2. Dérivés du pyrrole selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la liste suivante :
- 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile,
 - 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
 - 3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
 - 2,7-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,

- 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxylate de méthyle,
 2-chloro-8-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
 5 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide.

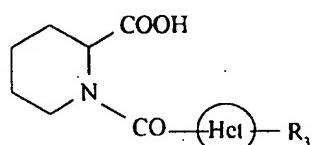
3. Procédé de préparation de dérivés du pyrrole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un intermédiaire nitrile de formule générale :



dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment, et R₂ est un atome
 10 d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyloxy, par action d'un dérivé acrylique de formule générale :



dans laquelle R₂ est défini comme précédemment, et Hal est un atome d'halogène, sur un acide de formule générale :

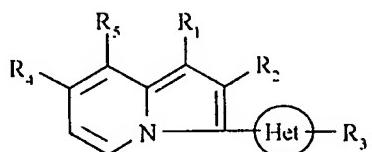


15

dans laquelle Het et R₃ sont définis comme précédemment,
 puis réalise les étapes de mise en place le cas échéant du radical R₂, d'aromatisation, et de mise en place des radicaux R₄ et/ou R₅, et/ou le cas échéant de transformation du nitrile en amide, en acide, en ester ou en radical acyle, ou bien le cas échéant de

transformation du radical ester en acide ou en radical acyle, par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule,
puis le cas échéant sépare éventuellement le produit obtenu en ses formes stéréoisomères et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

5 4. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un dérivé de pyrrole de formule générale :



pour laquelle :

- R₁ est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- 10 - R₂ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R₃ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- R₄ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- 15 - R₅ est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé du pyrrole tel que défini dans la revendication 1 ou bien pour lequel lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthoxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, à l'état pur, éventuellement en association avec un ou plusieurs agents anti-viraux actifs sur les virus de la famille des herpès ou bien en association avec un ou plusieurs agents connus pour leur activité anti-rétrovirus, et/ou éventuellement en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

6. Associations synergisantes caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un dérivé du pyrrole tel que défini dans la revendication 1 ou pour laquel lorsque R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R₁ est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R₂ un atome d'hydrogène, ou bien R₁ est propionyle et R₂ méthyle, et au moins un autre agent anti-viral actif sur les virus de la famille des herpès ou bien au moins un autre agent anti-rétrovirus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 // (C07D471/04, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 735 476 A (RHONE POULENC) 20 December 1996 (1996-12-20) cited in the application page 1, line 24 -page 5, line 1; claim 1 ---	1, 4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 6, 1962 Columbus, Ohio, US; J. MICHALSKI ET AL.: "Formation of 3-(2-pyridyl)propane N,N'-dioxide and acetic anhydride" column 7226c; XP002094794 *7226f: "1-bezalacetyl-pyrrolocoline" (100434-44-4)* & BULL. ACAD. POLON. SCI., SR. SCI. CHIM., vol. 8, 1960, pages 557-560, --- -/-	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
--	---

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 September 1999	11/10/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01330

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	FR 2 757 166 A (RHONE POULENC RORER) 19 June 1998 (1998-06-19) claims 1,4 -----	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members			International Application No PCT/FR 99/01330	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2735476 A	20-12-1996	AU	6309396 A	15-01-1997
		CA	2221027 A	03-01-1997
		CZ	9704006 A	18-03-1998
		EP	0833635 A	08-04-1998
		WO	9700073 A	03-01-1997
		NO	975811 A	10-12-1997
		PL	328669 A	15-02-1999
		SK	171697 A	08-07-1998
FR 2757166 A	19-06-1998	AU	5487398 A	03-07-1998
		WO	9825925 A	18-06-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR 99/01330

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D471/04 A61K31/435 // (C07D471/04, 221:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 476 A (RHONE POULENC) 20 décembre 1996 (1996-12-20) cité dans la demande page 1, ligne 24 -page 5, ligne 1; revendication 1 X CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 6, 1962 Columbus, Ohio, US; J. MICHALSKI ET AL.: "Formation of 3-(2-pyridyl)propane N,N'-dioxide and acetic anhydride" colonne 7226c; XP002094794 *7226f: "1-bezalacetyl-pyrrolocoline" (100434-44-4)* & BULL. ACAD. POLON. SCI., SR. SCI. CHIM., vol. 8, 1960, pages 557-560, --- -/-	1,4
X		1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der	te Internationale No
PCT/FR 99/01330	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P , A	FR 2 757 166 A (RHONE POULENC RORER) 19 juin 1998 (1998-06-19) revendications 1,4 -----	1,4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den 1e Internationale No

PCT/FR 99/01330

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2735476 A	20-12-1996	AU	6309396 A	15-01-1997
		CA	2221027 A	03-01-1997
		CZ	9704006 A	18-03-1998
		EP	0833635 A	08-04-1998
		WO	9700073 A	03-01-1997
		NO	975811 A	10-12-1997
		PL	328669 A	15-02-1999
		SK	171697 A	08-07-1998
FR 2757166 A	19-06-1998	AU	5487398 A	03-07-1998
		WO	9825925 A	18-06-1998